

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-026979

(43)Date of publication of application : 30.01.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/015

(21)Application number : 06-184151

(71)Applicant : TSUMURA & CO

(22)Date of filing : 14.07.1994

(72)Inventor : IMAI SHOSUKE
OOSATO TOYOROU
SUGIURA AKIRA
TSUNAKAWA MITSUO
KAWASAKI YOSHIMI
NAGAI KATSUSUKE

(54) IMMUNOACTIVATING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an immunoactivating agent containing α -pinene or β -pinene as an active ingredient.

CONSTITUTION: This immunoactivating agent contains, as an active ingredient, α - and/or β -pinenes which have been used as a perfume component. This active ingredient can be used as it is or in a mixture thereof with a conventional pharmaceutical carrier to prepare oral tablets, capsules, granules, fine granules or powder, parenteral injection solution or suppository. The dose is 5mg-1g/day/ adult and given in several portions. It can be also used in the form of a bathing agent, cosmetics or aromatics. In the case of a bathing agent, the active ingredient is used in an amount of 0.01-1wt.% to give a preparation.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-26979

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl.⁵

A 6 1 K 31/015

識別記号

A B D

庁内整理番号

9455-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-184151

(22) 出願日 平成6年(1994)7月14日

(71) 出願人 000003665

株式会社ツムラ

東京都中央区日本橋3丁目4番10号

(72) 発明者 今井 章介

北海道札幌市北区北27条西16丁目5番24号

(72) 発明者 大里 外吾郎

北海道札幌市北区北25条西14丁目4番7号

(72) 発明者 杉浦 亮

北海道札幌市北区北21条西3丁目 秀英シ
ティハイツ201号

(72) 発明者 綱川 光男

静岡県藤枝市築地392番地 株式会社ツム
ラ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫機能賦活剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、免疫機能賦活作用を有し、免疫機能賦活剤として有用な化合物を提供することを目的とする。

【構成】 本発明は、 α -ビネン、 β -ビネンを有効成分とする免疫機能賦活剤である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 α -ピネンおよび/または β -ピネンを有効成分とする免疫機能賦活剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、免疫機能賦活作用を有し、免疫機能賦活剤として有用な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術および課題】医学や医療の進歩に伴って、感染に対する抵抗力の低下した患者が増えてきている。感染症の成立は、病原体と宿主の相互関係のバランスによって規定される。つまり、病原体の毒力が十分に強ければ、宿主の抵抗力が正常であっても感染し発症する。しかし、通常は感染症の原因とならず、宿主と共存しているような毒力の弱い微生物も、宿主の感染防止能が低下すると感染症を起こす場合がある。

【0003】近年、免疫機能が何らかの原因で低下し、宿主の感染防止能が低下したため、通常ほとんど病原性を示さない微生物によって感染症が引き起こされた状態である日和見感染症が問題となっている。

【0004】しかし、この日和見感染症に対しては、その起因病原体が複数であることが稀でないにもかかわらず臨床病像が似ているため、臨床病像から起因病原体を特定することが困難であり、治療薬の選択が難しい。

【0005】また、治療中に患者の感染抵抗力を強めるために、感染防御回復効果を有する薬剤を投与することにより、逆に感染防御能の低下を誘起してしまう例も少なくなく、安心して投与することのできる治療薬はないのが現状である。

【0006】このような状況を克服するために、宿主の感染防止能を強める、すなわち免疫機能を賦活させることのできる薬剤の開発が望まれているが、満足できる薬剤は現れていない。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来より香料成分として用いられるテルペン類や植物由来の精油について、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、驚くべきことに、これら化合物の中に優れた免疫機能賦活作用を有するものがあることを見だし、本発明を完成するにいたった。

【0008】すなわち本発明は、 α -ピネンおよび/または β -ピネンを有効成分とする免疫機能賦活剤(以下、本発明の有効成分という。)である。

【0009】本発明の有効成分は、従来より香料成分として用いられている化合物であり、 α -ピネン、 β -ピネンはヤスハラケミカル社等から市販されているものであり容易に入手することができる。

【0010】ところで、EB(Epstein-Barr)ウイルスは、ヒトにおいて幼少時期より広く潜伏感染を続ける常在性ウイルスである。EBウイルスは、リンパ球の発癌活性を

2

有するが、健康既感染者の体内には、強力な特異的キラーT細胞が存在し、発癌抑制に働いている。

【0011】このEBウイルス特異的キラーT細胞活性は、個体の有する細胞性免疫能を総合的に反映することが様々な研究から示されていることから、このEBウイルス特異的キラーT細胞活性を指標にして、ヒト細胞性免疫能に対しての効果を調べることができる。

【0012】従って、本発明の有効成分の免疫機能賦活作用は、このEBウイルス特異的キラーT細胞活性を指標にして確認することができる。

【0013】次に実験例を示して、本発明の有効成分の効果について説明する。

【0014】実験例(EBウイルス特異的キラーT細胞活性の測定)

被験者(EBウイルス既感染者)の末梢血からリンパ球を分離し、被験リンパ球にEBウイルスを接種(37℃、60分)して、試験管内で発癌誘導した。

【0015】リンパ球浮遊液を2倍階段希釈し、160~1.25×10⁴個/mlに調整後、96穴プレートに各濃度の細胞浮遊液150μlを6穴ずつ分注した。この時、本発明の有効成分および比較例としてリナロール、サンダルウッドオイルを培地中に持続的に37℃、5%二酸化炭素の条件下で培養、1か月後に癌化が阻止された頻度を判定し、細胞性免疫活性を算出した。

【0015】なお、本法はEBウイルスにより癌化したリンパ球は、キラーT細胞が有効に働いた穴では死滅する現象を利用し、EBウイルス特異的キラーT細胞活性を測定するものである。

【0016】コントロール(PBC34)を100とした場合の比率(%)を表1に示した。

【0017】表1

化合物	EBウイルス特異的キラーT細胞活性(%)
コントロール(PBC34)	100
リナロール	90
サンダルウッドオイル	60
α -ピネン	300
β -ピネン	300

【0018】表1より本発明の有効成分は、リナロール、サンダルウッドオイルといった香料が賦活活性を有しないことに反して、対照に比し有意に低いリンパ球濃度でEBウイルス発癌を抑制することから、細胞性免疫に対する賦活作用を有することが確認された。

【0019】また、本発明の有効成分は、従来より香料として用いられており、またラットを用いた経口投与による急性毒性試験の結果、 α -ピネンのLD50は3.7g/kgであり、 β -ピネンのLD50は5g/kgであることから、安全性の高いものであることは明らかである。

40

50

【0020】次に、本発明の有効成分の投与量および製剤化について説明する。

【0021】本発明の有効成分はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0022】経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の有効成分の重量として5mg~1gを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

【0023】経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0024】この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

【0025】[結合剤]デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

【0026】[崩壊剤]デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

【0027】[界面活性剤]ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

【0028】[滑沢剤]タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム*

①結晶セルロース	84.5g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④β-ビネン	10g
計	100g

【0037】上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠20mgの錠剤を得た。

※

①結晶セルロース	79.5g
②10%ヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液	50g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g

*ム、ポリエチレングリコール。

【0029】[流動性促進剤]軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

【0030】また、本発明の有効成分は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0030】さらに本発明の有効成分は、具体的には入浴剤、化粧品、芳香剤といった香粧品類にも使用することができる。

【0031】入浴剤に使用する場合、本発明の有効成分以外には、入浴剤に通常用いる無機塩類、無機酸類、有機酸類、油脂類、多価アルコール類、界面活性剤類等の成分を適宜選択して配合することができる。この場合の本発明の有効成分の配合量としては、製剤全量に対して本発明の有効成分を0.01~1%含有すればよい。

【0032】次に製剤の実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

【0033】実施例1

①コーンスターチ	44g
②結晶セルロース	40g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑥α-ビネン	10g
計	100g

【0034】上記の処方に従って①~⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

【0035】この錠剤一錠には、α-ビネンが20mg含有されており、成人1日1~5錠を数回にわけて服用する。

【0036】実施例2

※【0038】この錠剤一錠には、β-ビネンが20mg含有されており、成人1日1~5錠を数回にわけて服用する。

【0039】実施例3

④ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑤α-ピネン	10g
計	145g

【0040】上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねつ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

【0041】この錠剤一錠には、α-ピネンが20mg含有されており、成人1日1〜5錠を数回にわけて服用する。

【0042】実施例4

①コーンスターチ	84g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤β-ピネン	10g
計	100g

【0043】上記の処方に従って①〜⑤を均一に混合 *

①結晶セルロース	86.5g
②10%ヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液	35g
③α-ピネン	10g
計	131.5g

【0046】上記の処方に従って①〜③を均一に混合し、ねつ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

*し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破碎機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

【0044】この顆粒剤1gには、β-ピネンが100mg含有されており、成人1日0.5〜1gを数回にわけて服用する。

【0045】実施例5

※

※【0047】この顆粒剤1gには、α-ピネンが100mg含有されており、成人1日0.5〜1gを数回にわけて服用する。

【0048】実施例6

①コーンスターチ	89.5g
②軽質無水ケイ酸	0.5g
③β-ピネン	10g
計	100g

【0049】上記の処方に従って①〜③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。

【0050】このカプセル剤1カプセルには、β-ピネンが20mg含有されており、成人1日1〜5カプセルを数回にわけて服用する。

【0051】実施例7(発泡錠剤状)

炭酸水素ナトリウム	40.0重量部
コハク酸	40.0重量部
デキストリン	19.0重量部
色素	0.5重量部
α-ピネン	0.5重量部

【0053】上記の処方に従って、常法に従って得た発泡錠剤状浴用剤を30g/200lの濃度(150ppm)となるように、40°Cの浴湯に溶解して用いた。

【0054】実施例8(液体状)

1,3-BG	30.0重量部
ホホバ油	20.0重量部
色素	4.0重量部

β-ピネン	0.5重量部
精製水	45.5重量部

【0055】上記の処方に従って、常法に従って得た発泡錠剤状浴用剤を30g/200lの濃度(150ppm)となるように、40°Cの浴湯に溶解して用いた。

【0056】実施例9(粉末状)

炭酸水素ナトリウム	45.0重量部
硫酸ナトリウム	48.0重量部
酸化チタンデキストリン被覆物	5.0重量部
ホホバ油	0.5重量部
色素	1.0重量部
α-ピネン	0.5重量部

【0057】上記の処方に従って、常法に従って得た発泡錠剤状浴用剤を30g/200lの濃度(150ppm)となるように、40°Cの浴湯に溶解して用いた。

【0058】実施例10(ビーズコロソ)

シリカゲルビーズ	90重量部
α-ピネン	10重量部

フロントページの続き

(72)発明者 川崎 義巳
静岡県藤枝市築地392番地 株式会社ツム
ラ内

(72)発明者 長井 克介
静岡県藤枝市築地392番地 株式会社ツム
ラ内